

Prüfung der Funktion der β -Zellen am isolierten Pankreas

von
Brunhild Thielecke
aus
Helmstedt



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548610_0080

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Prüfung der Funktion der β -Zellen am isolierten Pankreas

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt

von

Brunhild Thielecke

aus

Helmstedt

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. H. Bünte

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.7.1972

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
HAUPTTEIL	2
I. Material und Methodik	2
1. Versuchsaufbau	2
2. Operationstechnik	2
3. Perfusionsapparatur	3
4. Perfusionslösung	6
5. Pharmakologische Beeinflussung	7
6. Versuchsablauf	8
7. Meßgrößen und Nachweismethodik	10
II. Ergebnisse	11
1. Blutzuckerbestimmungen	11
a) Nach Glukosestimulation	
b) Nach Insulingabe	
2. Insulinwerte	19
III. Diskussion und Ergebnisse	21
1. Blutzuckeranstieg und -abfall nach Glukosestimulation und Insulingabe	21
2. Insulinausschüttung im Vergleich zur Glukosebelastung	23
ZUSAMMENFASSUNG	25
LITERATURVERZEICHNIS	26

EINLEITUNG

Die extrakorporale Perfusion des Pankreas gibt ein vielfältiges Bild vom physiologischen Verhalten dieses Organs. Mit unseren Untersuchungen soll das Ausmaß der Funktionstüchtigkeit des Inselzellapparates des Pankreas auf einen exogenen Reiz geprüft werden.

Gerade im Zusammenhang mit dem juvenilen Diabetes mellitus ist die Frage nach der Funktion in vitro in Bezug auf eine Transplantation wichtig.

Wie verhält sich die Insulinausschüttung auf einen Glukosereiz in einem in vitro Versuch?

I. Material und Methodik

1. Versuchungseinleitung

- a) Von 30 Bastardhunden beiderlei Geschlechts
(mittleres Körpergewicht: 20 kg) werden Pankreas-
Duodenum-Präparate entnommen.
- b) Die Versuche werden hinsichtlich der Insulinaktivität nach unterschiedlichen Reizen in drei Gruppen eingeteilt:
 - I. Gruppe: Blutzuckeranstieg nach einfacher Glukosebelastung
 - II. Gruppe: Blutzuckeranstieg nach Glukose-doppelbelastung
 - III. Gruppe: Blutzuckerkonzentration nach Insulininjektion

2. Operationsbericht

- a) Die Versuchstiere werden mit Pentobarbital anaestisiert, intubiert und durch einen mechanischen Respirator mit Sauerstoff beatmet.
- b) Nach einer medianen Laparotomie Skelettierung des Pylorus unter Ligatur der A.gastroepiploica dextra. Es folgt die pylorusnahe Durchtrennung des Antrums und Resektion des Omentum majus. Das Duodenum wird

in Höhe des Treitzschen Bandes abgetrennt. Die A.pankreaticoduodenalis inferior wird gleichzeitig durchtrennt. Das Mesoduodenum kann jetzt pankreasnah reseziert werden durch eine schrittweise und vorsichtige Abtrennung des Duodenums mit dem angrenzenden Pankreas. Die A.gastroduodenalis wird markiert und der Pankreaschwanz einschließlich der A. und V.lienalis können reseziert werden.

Darauf werden die A.mesenterica superior, das Lig.hepatoduodenale einschließlich der V.portae, der Ductus choledochus und die A.hepatica propria durchtrennt. Schließlich kann die A.gastroduodenalis durchtrennt werden und das Präparat wird entnommen.

- c) Die A.pankreaticoduodenalis inferior wird kanüliert und das Präparat wird mit Ringerlösung durchspült, um das Gefäßsystem von Thromben zu befreien.

Vor Abtrennung der Hauptgefäße punktieren wir die A.abdominalis oder A.femoralis und entnehmen 250-500 ml Blut für die Perfusion (2,5,16,17,29,34).

3. Perfusionsapparatur

Als Perfusionsapparatur dient die von HUSEMANN verwendete Apparatur (1) in einer modifizierten Form (Abb. 1 und 2).

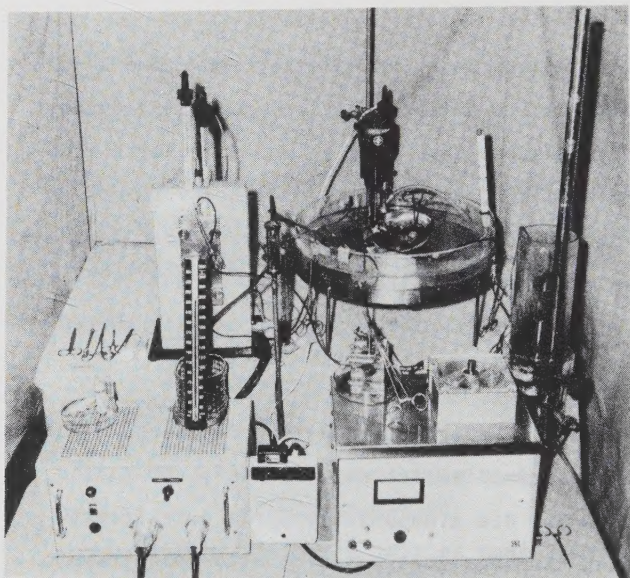


Abb. 1a: Versuchsaufbau mit perfundiertem Pankreas.
Erklärung der einzelnen Apparaturen siehe
schematische Darstellung in Abbildung 2.

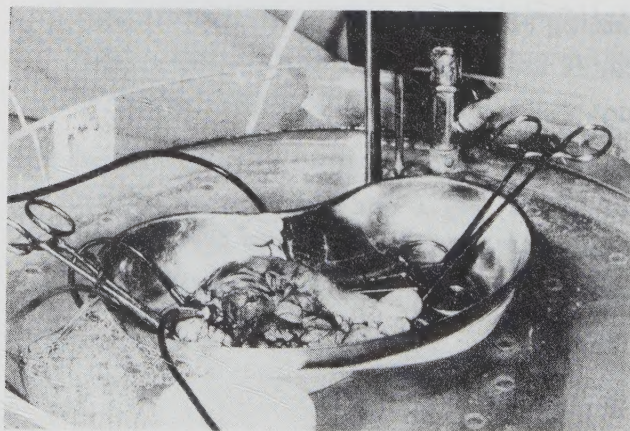


Abb. 1b: Perfundiertes Pankreas und Duodenum.

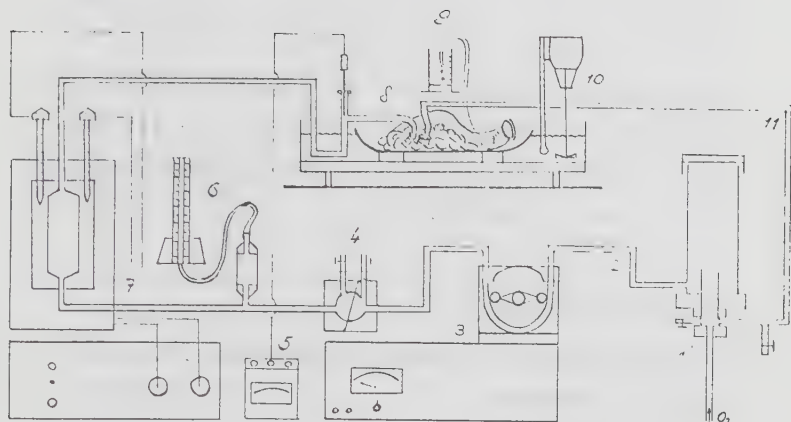


Abb. 2: Schematisierte Darstellung der einzelnen Perfusionsapparate:

- 1) Oxygenator
- 2) Arterieller Schenkel
- 3) Pumpe
- 4) Filter
- 5) Thermoelement
- 6) Druckmeßgerät
- 7) Heat-Exchanger
- 8) Perfusionsbecken
- 9) Sammelgefäß für Duodenalsaft
- 10) Thermostat für Beckenwasser
- 11) Venöser Schenkel

Diese Apparatur ist ein sog. offenes System. Der Oxygenator stellt zugleich das Perfusionsreservoir dar. Die Pumpe arbeitet in einem Bereich von 0-20 U/min. Das Thermoelement mißt die Perfusionstemperatur mittels einer Sonde unmittelbar vor Einfluß in das Präparat. Als Verbindungsstücke werden Polyäthylenschläuche von 3 mm/Ø verwendet.

4. Perfusionslösung

- a) Als normotherme Perfusionslösung wurde folgendes Gemisch verwendet:

50% heparinisiertes autologes Frischblut und
50% einer 3,5% Gelatinelösung¹⁾ mit einem mittleren Molekulargewicht von 35 000 (3).

Zur Heparinisierung nahmen wir Liquemin-Roche (26,27).

- b) Die Flüssigkeitsmenge der im gesamten System befindlichen Perfusionslösung wird so gering wie möglich gehalten (ca. 250-300 ml) (26), um eine möglichst häufige Durchflutung des Pankreas zu erreichen, da das Pankreasgewebe sehr empfindlich auf einen O₂-Mangel mit einer Ischämie und nachfolgender Nekrose reagiert. Das System wird etwa eine Stunde vor Versuchsbeginn mit Haemaccel gefüllt und mit der entsprechenden Perfusionstemperatur und Oxygenierung versehen.

5. Pharmakologische Beeinflussung

a) Der Perfusionslösung werden folgende Pharmaka zugesetzt:

1. 200 000 E Penicillin pro Liter Perfusat
2. 5 ml Tris Steril²⁾ als Puffer (es wurde versucht, einen pH von 7,4 zu halten)
3. 2 ml einer 12,81%igen Kalimlaktat-Lösung³⁾
4. Sekretin und Pankreozymin zur Anregung einer optimalen exokrinen Funktion⁴⁾
5. Silicone Defoamer zur Entschäumung des Blutes⁵⁾
6. KHCO_3 ad pH 7,4³⁾

b) Zur Blutdrucksenkung (Überwindung des Gefäßwiderstandes) werden verwendet:

1. Xantinol-Nikotinat (Complamin)⁶⁾
2. Dihydroergotamin (Hydergin)⁷⁾
3. Reserpin (Serpasil)⁸⁾

1) Haemaccel (Behring-Werke)

2) Dr.E.Fresenius KG

3) Salvia-Werke GmbH, Homburg

4) Boots Pure Drug Comp., Limit., Nottingham, England

5) Dow Corning Corp., Midland, Mich. USA

6) Fa. J.A.Wülfing, Düsseldorf

7) Sandoz AG, Nürnberg

8) Ciba AG, Wehr (Baden)

- c) Die inkretorische Funktion wird durch zweimalige Glukosebelastungen maximal stimuliert (50% Glukose).
- d) Eine optimale exkretorische Sekretion wird erreicht durch:

1. Sekretin¹⁾
2. Pankreozymin²⁾
3. Trasylol³⁾

6. Versuchsablauf

- a) Das Pankreas wird unmittelbar nach Pankreatektomie mit 300-500 ml Ringerlösung gespült, um die "warme Ischämiezeit" möglichst kurz zu halten (9,19,23). Die kurze Ischämiezeit verhindert eine bedeutende parenchymatöse und kapilläre Schädigung des Organs. Die Zeit von der Unterbindung der A.gastroduodenalis bis zur Resektion des Pankreas dauert durchschnittlich fünf Minuten. Bis zur Durchströmung am Perfusionsapparat vergehen im Mittel zwanzig Minuten (6,21). Die Temperatur der Kaltspülung wird der Perfusion entsprechend gewählt, um eine lange Wiedererwärmungszeit zu vermeiden.

Die Spülflüssigkeit (Ringerlösung) ist zusätzlich mit 1 000 I.E. Heparin auf 500 ml versehen.

1) Boots-Pure-Drug.Comp., Limit., Nottingham, England

2) s.1)

3) Bayer AG, Leverkusen

- b) Die durchschnittliche Perfusionsdauer beträgt drei Stunden fünfzig Minuten (Maximum 6 hr, Minimum 3 hr).
- c) Im durchschnittlichen Zeitabstand von 15-20 Minuten (Maximum 30 Minuten, Minimum 3 Minuten) werden aus dem venösen Abfluß des Systems Blut für die Analysen entnommen. Etwa 10 Minuten nach Perfusionsbeginn wird die erste Glukosebelastung (2 ml 50% Glukose) durchgeführt, nachdem der Nüchternwert aus dem Serum des Perfusats bestimmt wurde.

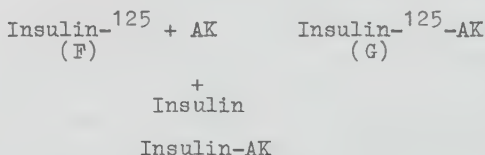
Die exokrine Funktionstüchtigkeit wird gemessen an der Ausschüttung des Duodenalsaftes im Abstand von 20-30 Minuten.

- d) Der Druck (nicht über 200 mmHg und nicht unter 50 mmHg) im arteriellen Schenkel, der pH-Wert (7,4) des Perfusats und die Temperatur (37°C) stehen unter laufender Kontrolle, so daß ein optimaler Versuchsablauf gewährleistet ist. Die Perfusionsbedingungen sollen den Verhältnissen in vivo entsprechen.

7. Meßgrößen und Nachweismethoden

- a) Die Meßgröße für den Blutzucker im Serum lautet mg/%/ml. Die quantitative Bestimmung erfolgt enzymatisch¹⁾ (34).
- b) Als Meßgröße für den Insulingehalt werden $\mu\text{E/ml}$ Serum verwendet. Die Bestimmung des Insulins im Serum wird radioimmunologisch ausgeführt. Das aktive Insulin kann mit dieser Methode nachgewiesen werden²⁾.

Nach YALOW und BERTSON (33) wird die Methode der Bindung von jodmarkiertem Insulin an Insulin-Antikörper (AK) und deren kompetitive Hemmung durch Insulin genutzt.



Aus dieser Gleichung kann man ableiten, daß der Quotient aus an Insulin-Antikörper gebundenem Insulin-¹²⁵ (G) und freiem Insulin-¹²⁵ (F) eine umgekehrte Funktion der vorhandenen Menge Insulin ist.

1) Boehringer, Mannheim GmbH, Biochemica

2) Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt

- c) Die Zeit (t) wird in Minuten und im Übersichtsdiagramm in Zeiteinheiten (erster und zweiter Glukose-reiz sind die Bezugspunkte) auf der Abszisse abgetragen. Diese Zeiteinheit wurde gewählt, da nur die maximale Glukosestimulierung für die Insulinausschüttung entscheidend ist.

Im Diagramm werden der Blutzuckerwert sowie die Insulinausschüttung in % des Mittelwertes angegeben.

II. Versuchsergebnisse

1. Blutzuckerbestimmungen

Der Nüchternblutzucker, gemessen als ersten Wert des Perfusates nach 10 Minuten nach Beginn der Perfusion (Maximum 30 Minuten, Minimum 5 Minuten) lag im Mittelwert um 50 mg/%/ml (Min. 10mg/% - Max. 120mg/%/ml). Drei charakteristische Darstellungen (Abb. 3-5) zeigen die Funktionstüchtigkeit des Inselzellapparates. Nach der ersten Glukoseinjektion (2 ml 50% Glukose) steigt der Blutzuckerspiegel in 20-30 Minuten auf ein Maximum (das Drei- bis Vierfache des Ausgangswertes), um dann abzufallen bis zur nächsten Glukosebelastung. Dieser Abfall bedeutet eine Insulinausschüttung und somit eine intakte Funktionsfähigkeit der β -Zellen. Der zweite Gipfel nach Glukosegabe (der

doppelte Blutzuckerwert verglichen mit der ersten maximalen BZ-Messung) ist in 50 Minuten erreicht, wonach ein schnellerer Abbau des Blutzuckers erfolgt, da die β -Zellen auf einen zweiten Glukosereiz mit einer Insulinausschüttung leichter reagieren können. Obwohl eine extreme Blutzuckersteigung nach Glukosebelastung erfolgt, fällt der BZ-Wert sehr schnell wieder ab, was eine Funktionstüchtigkeit des Inselzellapparates bei klarer nicht diabetischer Reaktion bedeutet.

Die Mittelwertskurve (Abb. 6) errechnet sich aus den Ergebnissen von zwölf perfundierten Bauchspeicheldrüsen in % der Steigung von dem mittleren Nüchternblutzucker ausgehend. Die Zeit bezieht sich auf die einzelnen Glukosebelastungen in +-Einheiten.

Blutzucker in mg %

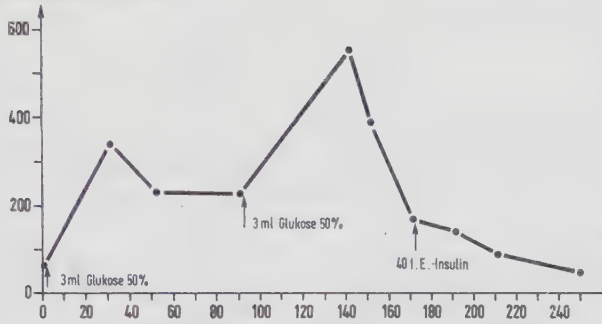


Abb. 3

Blutzucker in mg %

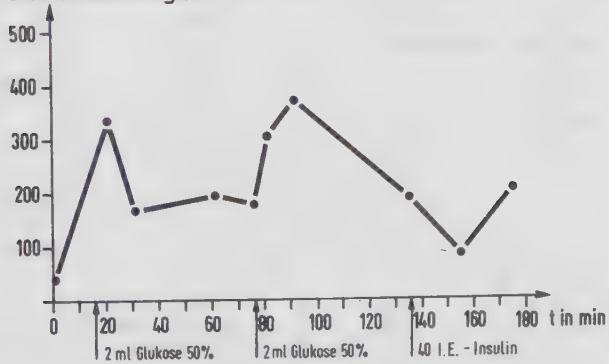


Abb. 4

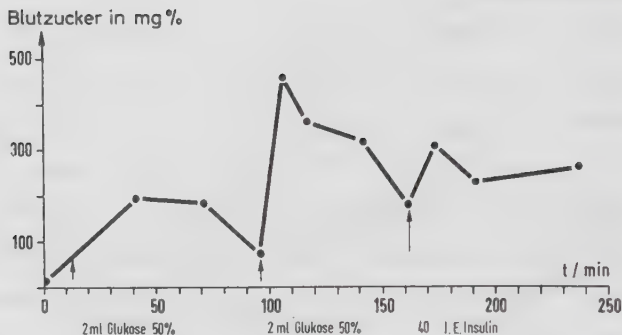


Abb. 5

Abbildungen 3-5: Genaue Aufzeichnungen drei verschiedener Versuchsabläufe einer Pankreasperfusion nach Glukosedoppelbelastung und Insulininjektion.

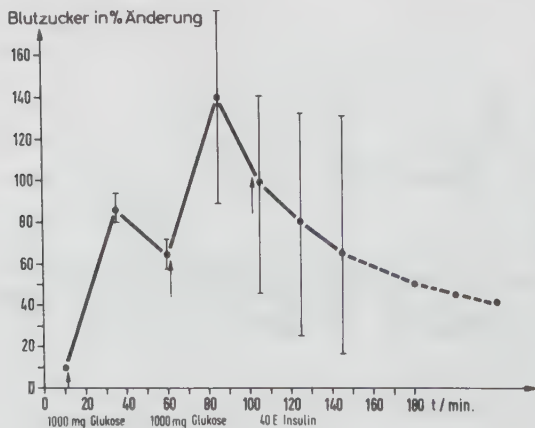


Abb. 6

Mittelwertskurve errechnet aus Ergebnissen von zwölf Pankreasperfusionsen sowie die Darstellung der Streuung.

Blutzucker mg%/ml	Insulin μ E/ml	t in Minuten	
196	45	4	2 ml 50% Glukose
185	72	34	
72	61	59	
459	86	61	2 ml 50% Glukose
364	86	69	
320	85	79	
183	86	104	40 I.E. Alt-Insulin
314	100	124	
267	115	125	
		155	
167	86	215	
195	47	10	2 ml 50% Glukose
		50	
		65	
374	56	70	
160	69	125	
190	86	155	
186	86	0	2 ml 50% Glukose
		15	
656	61	25	
332	100	50	
118	69	75	
772	45	4	2 ml 50% Glukose
690	72	19	
600	86	39	
562	86	59	40 I.E. Alt-Insulin
		64	
612	86	74	
158	47	0	2 ml 50% Glukose
146	56	20	
		30	
152	69	40	
120	69	60	
328	86	0	2 ml 50% Glukose
284	86	20	
		30	
720	100	40	
382	115	55	
230	85	0	2 ml 50% Glukose
		10	
560	-	40	
392	56	50	
172	86	52	
28	86	0	2 ml 50% Glukose
		10	
206	69	20	
141	100	30	
134	61	50	
108	86	60	

An acht Versuchen wird die Glukosebelastung mit entsprechenden Blutzuckerwerten der jeweiligen Insulinausschüttung gegenübergestellt (Abb. 7-15). Die Werte beziehen sich unmittelbar auf die Glukoseinjektion. Alle zeigen einen Blutzuckergipfel, der um das doppelte bis dreifache des Ausgangswertes angestiegen ist. Nach der Glukose stimulierten Insulinausschüttung geht der Blutzucker auf den ungefähren Ausgangswert zurück. Ausnahmen sind in Abbildung 11 und 14 zu sehen, wo der Nüchternwert bei 40 mg/% BZ liegt, was an einer anfänglichen Verdünnung des Perfusats liegt (Verdünnung mit Haemaccel); maßgeblich sollte hier der gleichbleibende Abfall auf 170 mg/% BZ nach beiden Glukosegaben sein.

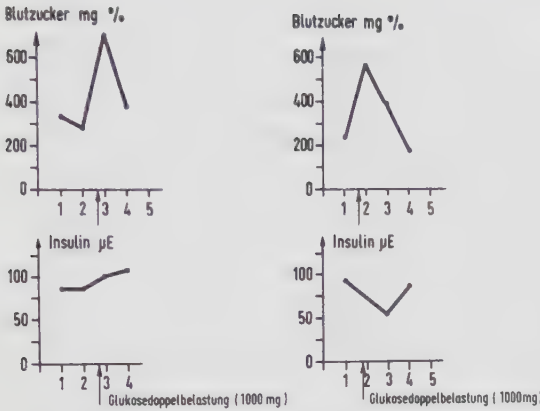


Abb. 7

Abb. 8

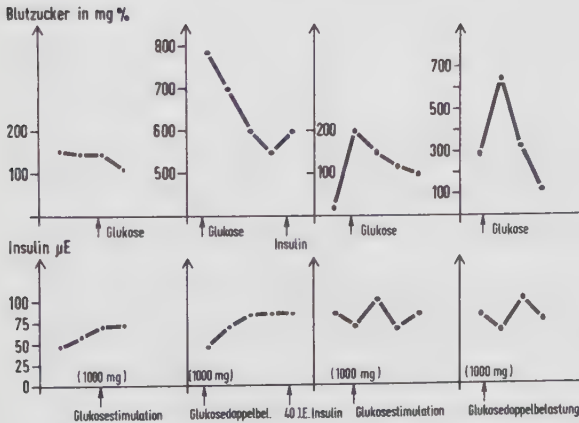


Abb. 9

Abb. 10

Abb. 11

Abb. 12

Abbildungen 7 - 12: Darstellung des Blutzuckeranstieges nach Glukosebelastung in mg/%/ml und parallel dazu die genaue Insulinausschüttung in μ E.

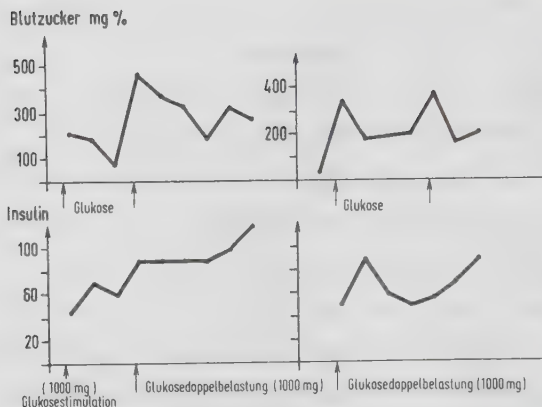


Abb. 13

Abb. 14

Abbildungen 13 und 14 beziehen sich auf zwei vollständige Versuchsabläufe.

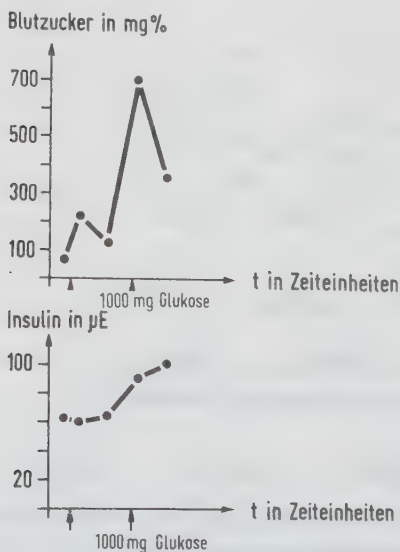


Abb. 15: Pankreasperfusion: Vergleich Blutzuckeranstieg in mg/% zur Insulinausschüttung in μE .

Betrachtet man den ersten Gipfel des Blutzuckeranstiegs (Abb. 10) (vierfacher Anstieg vom Ausgangswert) im Vergleich zum zweiten und dessen parabelförmigen Abfall, erkennt man, daß der Blutzuckerwert um das achtfache des Nüchternwertes angestiegen ist, also um das doppelte des ersten BZ-Gipfels. Weiter zeigt diese Kurve eine Insulinresistenz auf das injizierte Alt-Insulin der perfundierten Bauchspeicheldrüse. Die Serumblutzuckerwerte zeigen einen parabelförmigen Abfall, wie er nach normaler Glukosebelastung eintritt, bis zu einem Grenzwert.

Abbildung 10 zeigt weiter einen Anstieg des Blutzuckers nach Gabe von Insulin, wobei dieser Anstieg des BZ auf die Gabe von Sekretin zurückzuführen sein kann (28).

2. Insulinwerte

Die Kurven 7-14 zeigen eine genaue Gegenüberstellung der Glukosebelastungen zu den Insulinausschüttungen. Die Zeit ist schematisiert und als Orientierung gilt die Glukoseinjektion.

Nach erster Glukosebelastung erfolgt eine maximale Insulinausschüttung bis zu $100 \mu\text{E}$ Insulin im Serum (Abb. 9,11,13,14). Wir finden einen trägen Anstieg (Abb. 5 und 14), sowie einen steilen Anstieg (Abb. 11 und 13), was eine größere Funktionstüchtigkeit der

β -Zellen des Pankreas garantiert.

Bei der Glukosedoppelbelastung (Abb. 7,8,10,12) finden wir diese beiden Typen der Insulinausschüttung, wobei einmal der Inselzellapparat langsamer reagiert - Anstieg von 50 auf 70 μ E - (Abb. 7 und 10) -, zum anderen ist eine steil ansteigende Insulinaktivität bis zu 100 μ E im Serum nachweisbar (Abb. 8 und 12).

Bis zur maximalen Insulinausschüttung nach Glukosestimulation vergehen zwei bis zwanzig Minuten (vgl. Tabelle S. 15).

Bei einem Vergleich mit zwei Glukosedoppelbelastungen (Abb.13 und 14) fällt auf, daß nach dem zweiten Blutzuckergipfel ein parabelförmiger Anstieg des Insulins vorhanden ist, während nach erster Glukosestimulation eine schnellere Insulinausschüttung erfolgt.

III. Diskussion und Ergebnisse

1. Blutzuckeranstieg und -abfall nach Glukose und Insulingabe.

Die endokrine Funktion der isoliert-perfundierten Bauchspeicheldrüse wurde an Hand der doppelten Glukosebelastungen eindeutig festgestellt. Die Insulinsekretion wurde radioimmunologisch in acht charakteristischen Darstellungen im Bereich der maximalen Ausschüttung nach 2 ml 50% Glukose gemessen.

Nach der ersten intravenösen Glukosegabe auf den Nüchternwert erfolgte ein Anstieg des Blutzuckers im Mittel auf 20%, während bei der zweiten Glukosebelastung ein Anstieg von 50% des ersten Maximalwertes erzielt wurde, somit eine auf die Hälfte reduzierte Halbwertszeit der Glukose (2,10,35).

Seit den Untersuchungen von GRAFE und KEYTHALER (12) wird die Glukose im Blut als physiologisches Stimulans der Insulin-Sekretion anerkannt; wie auch wir diesen konzentrationsabhängigen Effekt des Traubenzuckers an in vitro Versuchen demonstrieren konnten (14). PFEIFFER (28) bewies, daß Sekretin ein dem Traubenzucker gleichbedeutendes Stimulans ist.

Die ebenfalls von der Konzentration der Glukose ab-

hängigen Anregung der Insulinsekretion aus den Inselzellen von Pankreasschnitten verschiedener Spezies in vitro bestätigten die am isolierten Organ gefundenen Befunde (4).

Trotz der Gabe von 40 I.E. Alt-Insulin nach zweimaliger Glukosestimulation der β -Zellen verminderte sich der Blutzuckerspiegel im Serum des Perfusates nicht. Die Werte näherten sich einem Grenzwert, der ohne Insulingabe auch erreicht worden wäre. Dieses zeigt eine primäre Resistenz auf das Schweineinsulin (0.1-1 I.E./kg/Körpergewicht), das auf die noch vorhandene Blutzuckerkonzentration nicht wirken kann. Dieses wurde von 30 perfundierten Bauchspeicheldrüsen von Hunden beobachtet. Daraus schlossen wir eine primäre Resistenz bei Hunden auf Schweineinsulin als heterologes Hormon, während der Mensch dem Schwein immunologisch und endokrinologisch näher verwandt ist (32).

In Abbildung 10 zeigt die Blutzuckerkurve sogar einen Anstieg nach Insulingabe von 500 mg/%/ml auf 600 mg/%. Bei diesem Hund handelte es sich um eine diabetische Bastardhündin. Die Abbildung zeigt eine maximale Insulinausschüttung von nur 30 μ E. Insulin/ml bei einem Blutzuckergipfel von 780 mg/%/ml (2,25,29,30,32).

2. Insulinausschüttung im Vergleich zur Glukosebelastung.

Es gibt viele Stimulantien (11,14,24,31), die die Insulinsekretion aus den β -Zellen des Pankreas fördern und hemmen bei in vivo und in vitro Studien.

Wir untersuchten die Insulinausschüttung ($\mu\text{E/ml}$) an Hand einer Glukosedoppelbelastung (13,19,20).

Die Pankreasperfusionen (Abb. 7-15) zeigen eine sofortige Freisetzung von Insulin nach intravenöser Glukoseinjektion von 1000 mg/% in einem Bereich von 70-100 $\mu\text{E/ml}$. Wie Donald L. Curry in "Dynamics of Insulin Secretion by perfused rat pancreas", (8) beobachteten wir eine zweiphasige Insulin-Mobilisation nach Glukosegabe (15):

1. eine sofortige Insulinausschüttung nach etwa 2-3 Minuten (vgl. Abb. 11,12,13 und 14),
2. der eine spätere langsamer ansteigende folgte bis der nächste Glukosereiz einsetzte (vgl. Abb. 10,13 und 14).

Abbildung 9 zeigte eine zu geringe Glukosestimulation für das im Serum vorhandene Insulin, weil es sich um einen Hund handelte, der sich nicht im Nüchternzustand vor der Operation befand wie die anderen.

Glukose beeinflusst die Insulinsynthese in den β -Zellen des Inselzellapparates (eine Zunahme der Biosynthese der RNS). Schon nach 30-60 Sekunden kann man diese Steigerung der Insulinsynthese nachweisen (8,18,21). Bis zur achten Minute wird dieses Insulin in die Blutbahn abgegeben (vgl. Abb. 11,12,13,14).

ZUSAMMENFASSUNG

1. Diese Arbeit zeigt an perfundierten Bauchspeicheldrüsen, daß die Glukose ein außerordentlich wichtiges physiologisches Stimulans für die Anregung zur Abgabe von Insulin aus den Inselzellen in vitro ist. Die Funktionstüchtigkeit des Pankreas in vitro ist in keinem Falle blockiert. Es ist bekannt, daß die Phosphorilierung der Glukose und der Glukose-6-Phosphat Metabolismus innerhalb der β -Zellen als Signal für die Freigabe von Insulin fungiert. Somit kann das Insulin in vitro auf Grund dieser Energie freigesetzt werden (7,30). Es handelt sich also nicht um einen bloßen Zerfall der β -Zellen. Aber auch andere Kriterien wie Druck, eine ausreichende O_2 -Versorgung, physiologische pH-Werte des Perfusates spielen eine große Rolle zur Prüfung der Funktionstüchtigkeit eines Organs in vitro.
2. Weiter zeigt diese Arbeit eine primäre Resistenz bei exogen zugeführtem heterologen Insulin. Aus dem fehlenden Blutzuckerabfall läßt sich die Neutralisation des exogenen Hormons erkennen, was sich mit einer Resistenz gegen Schweineinsulin erklären läßt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BARKIN, M. et al: Normothermic perfusion of the isolated dog's kidney on a pump oxygenator system.
Surg.Gynec.Obstet. 117, 161 (1963)
2. BERGAN, J.J.,
TEIXEIRA, E.D. et al.: Ex-Vivo pancreas perfusion.
Arch.Surg. 90, 521 (1965)
3. BERKOWITZ, H.D.
et al: Renal function in the isolated perfused kidney.
Surg.Gynec.Onstet. 127, 1257 (1968)
4. CANDELA, J.L.R. and
H.G.COORE: Insulin Secretion in vitro.
In: Handbuch des Diabetes mellitus, Pathophysiologie und Klinik.
Hrsg. E.F.Pfeiffer
5. CASE, R.M. et al.: Perfused cat pancreas.
J.Physiol. (London) 196, 133 (1968)
6. CHAYA, A. et al.: Canine allografts (homografts) of islet cell tissue.
Arch.Surg. 93, 598 (1966)
7. COORE, H.G. et al.: Regulation of insulin secretion studied with pieces of rabbit pancreas incubated in vitro.
Biochem.J. 93, 66 (1964)
8. CURRY, D.L. et al.: Dynamics of Insulin Secretion by the perfused rat pancreas.
Department of Physiology, University of California, Medical Center, San Franzisco, Calif. 94 122, January 1968

9. DEMPSTER, W.J. et al.: Simple kidney-storage technique.
Brit.med.J. 1, 407 (1964)
10. DUPRÉ:
Lancet II, 672 (1964)
11. GENUTH, S. et al.: Stimulation of insulin release
by corticotropin.
Endocrinology 76, 1093 (1965)
12. GRAFE, E. und
F.MEYTHALER: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.
Path.Pharmak. 125, 181 (1927)
13. GRODSKY, G.M. et al.: Effects of carbohydrates on se-
cretin of insulin from the iso-
lated rat pancreas.
Am.J.Physiol. 205, 638 (1963)
14. GRODSKY, G.M. et al.: The effect of glucose, glucagon
and potassium.
Diabetes 15, 521 (1966) (New York)
15. GRODSKY, G.M. et al.: Tolbutamide-After Ten Years.
Excerpta Medica, Foundation New
York 1967 p. 11
16. HERMAN-TAYLOR, J.: A technique for perfusion of the
isolated canine pancreas.
Gastroenterology Vol. 55, No. 4,
488-501 (1968)
17. HIMAL, H.S.: Exocrine and endocrine functions
of the allografted pancreas.
Canad.Med.Ass.J. March 1, Vol.100,
(1969)
18. HOWELL, S.L. et al.: Nature (London) 213, 634 (1965)
19. IDEZUKY, Y. et al.: Experimental pancreatico-duodenal
preservation and allotransplan-
tation.
Surg.Gynec. and Obst. 166, 1002
(1968)

20. IDEZUKY, Y. et al.: In vitro insulin productivity of preserved pancreas: a simple test to assess the viability of pancreatic allografts.
Surg. 64, 940 (1968)
21. JARRET, R.J. et al.: Nature (London) 213, 634 (1967)
22. JOISON, J.: Pancreatic allotransplantation without cessation of blood flow.
Surg.Gynec. and Obst. 124, 1295 (1967)
23. LARGIADER, F. et al.: Resultate der Homotransplantation des Pankreas.
Langenbeck Arch.Clin.Chir. 316, 554 (1966)
24. LOVE, T.A. et al.: The effect of adrenocorticotrophic hormone on plasma insulin and blood glucose in the adrenalectomized rat.
Metabolism 14, 632 (1965)
25. MALAISSE, W.J. et al.: Insulin secretion in vitro by the pancreas of the sand rat.
Diabetes 17, 552 (1968)
26. PAQUET, K.J. et al.: Experimenteller Beitrag zur Frage der kontinuierlichen und pulsatorischen Perfusion.
Langenbeck Arch.klin.Chir. 304, 735 (1963)
27. PAQUET, K.J.: Zur Methodik der Hämodynamik der extrakorporalen Perfusion.
Bruns Beitr.klin.Chir. 211, 358 (1965)

28. PFEIFFER, E.F. et al.: Direkte Stimulierung der Insulin-Sekretion in vitro durch Sekretin.
Dtsch.med.Wschr. Nr.38, Sept.1965
29. RASIO, E.A. et al.: Effect of pancreatectomy on glucose tolerance and extracellular fluid insulin in the dog.
Diabetes 16, 551-6, Aug.1967
30. SEVIER, B.R. et al.: Biosynthesis of insulin by isolated perfused dog pancreas.
Diabetes 647 (1967)
31. SUSSMAN, K.E. et al.: Insulin Release after ACTH, Glucagon and Adenosine-3'-5'-Phosphate (Cyclic AMP) in the perfused isolated Rat Pancreas.
Diabetes 16, 449 (1967)
32. WRIGHT, P.H.: Endogenous Secretion in experimental Animals.
Diabetes 15, 521 (1966)
33. YALOW, R.S. and S.A.BERSON: J.Clin.Invest. 39, 1157 (1960)
34. YASUO, Idezuki et al.: Experimental allotransplantation of the preserved pancreas and duodenum.
Surg.March 1965, 485-493
35. ZUNZ, E., and J.C.R.La Barre: C.Rend.Soc.Biol. (Paris) 98, 1534 (1928)

Dem Direktor der Chirurgischen Universitäts-
klinik Erlangen, Herrn Professor Dr.med. G.
Hegemann, danke ich für die Erlaubnis, in
seiner Klinik die Untersuchungen durchführen
zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr.med. B.
Husemann, der mir das Thema überließ und mir
für die Durchführung der Untersuchungen wert-
volle Ratschläge gab.

L e b e n s l a u f

Am 16.1.1946 wurde ich als Tochter des Bundesbahnbeamten Walter Thielecke und seiner Ehefrau Magdalena geborene Werkmann in Helmstedt geboren.

1952-1956 besuchte ich die Volksschule in Helmstedt, 1956-1963 das dortige neusprachliche Gymnasium für Mädchen. 1963-1964 verbrachte ich ein Jahr als Austauschschülerin im Staate Washington, USA, wo ich als Abschluß das „High-School-Diploma“ erlangte.

1965-1966 besuchte ich das Internat St. Ursula in Duderstadt (neusprachliches Gymnasium), wo ich im Februar 1966 das Abitur ablegte.

Seit dem Sommersemester 1966 studierte ich an der Universität Erlangen-Nürnberg Medizin; 1967 Naturwissenschaftliche Vorprüfung; 1969 Ärztliche Vorprüfung. 1971 verbrachte ich 3 Monate an der Medizinischen Universität Toronto.

Am 10. Juli 1972 legte ich das Medizinische Staatsexamen in Erlangen ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990